

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和3年2月4日(2021.2.4)

【公表番号】特表2020-502244(P2020-502244A)

【公表日】令和2年1月23日(2020.1.23)

【年通号数】公開・登録公報2020-003

【出願番号】特願2019-534372(P2019-534372)

【国際特許分類】

C 07 C 227/06 (2006.01)

C 07 C 229/36 (2006.01)

【F I】

C 07 C 227/06

C 07 C 229/36

【手続補正書】

【提出日】令和2年12月17日(2020.12.17)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

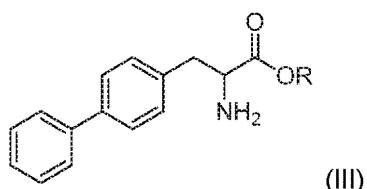
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

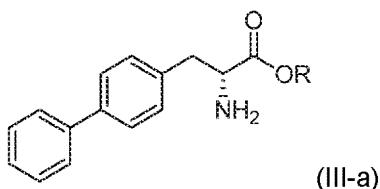
式(I II)の化合物、またはその塩、

【化1】



好ましくは、式(I II-a)の化合物、またはその塩

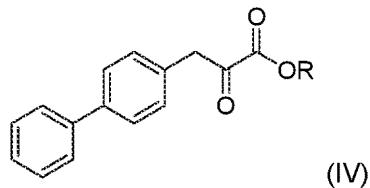
【化2】



(両方の式中、Rが、水素またはカルボキシル保護基である)を調製するための方法であつて、

式(I V)

【化3】



(式中、Rが、水素またはカルボキシル保護基である)の化合物、またはその塩を、アミンドナーの存在下で、(R)-選択的-トランスアミナーゼと接触させることによって、式(III)の前記化合物に転化することを含み、式(IV)の前記化合物から式(III)の前記化合物への、好ましくは、式(III-a)の前記化合物への転化率が、50%超である方法。

【請求項2】

前記アミンドナーが、アキラルC₁～C₇-アルキルアミン、アキラルC₃～C₈-シクロアルキルアミン、アキラルC₆～C₁₀-アリール-C₁～C₇-アルキルアミン、アキラルC₁～C₇-アルキルジアミン、アキラルアミノ-C₁～C₇-アルカン酸、およびアキラルC₆～C₁₀-アリール-ジ(C₁～C₇-アルキルアミン)からなる群から選択されるアキラルアミンドナーである、請求項1に記載の方法。

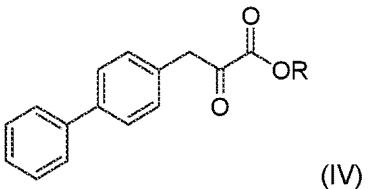
【請求項3】

前記アキラルアミンドナーが、イソプロピルアミン(2-アミノプロパン)である、請求項2に記載の方法。

【請求項4】

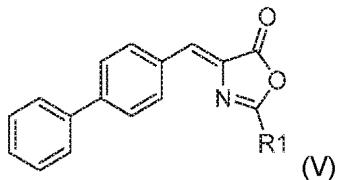
式(IV)

【化4】



(式中、Rが、水素またはカルボキシル保護基である)の前記化合物、またはその塩が、式(IV)(式中、Rが水素である)の化合物を得るための、酸性または塩基性条件下での、式(V)

【化5】

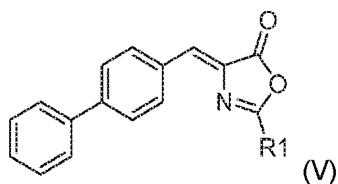


(式中、R1が、C₁～C₇-アルキル、C₆～C₁₀-アリールまたはC₆～C₁₀-アリール-C₁～C₇-アルキルである)の化合物の加水分解、および任意選択的に、カルボキシル保護基Rの導入を含むプロセスによって得られる、請求項1～3のいずれか一項に記載の方法。

【請求項5】

式(V)

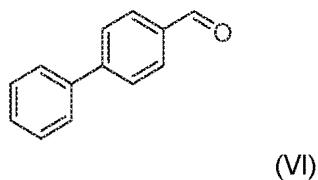
【化6】



(式中、R1が、C₁～C₇-アルキル、C₆～C₁₀-アリールまたはC₆～C₁₀-アリール-C₁～C₇-アルキルである)の前記化合物が、

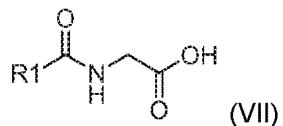
式(VI)

【化7】



の前記化合物と、式(VII)

【化8】

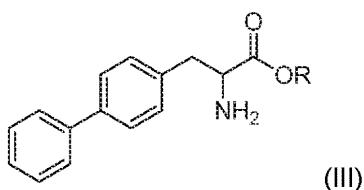


(式中、R1が、C₁～C₇-アルキル、C₆～C₁₀-アリールまたはC₆～C₁₀-アリール-C₁～C₇-アルキルである)の化合物、またはその塩との反応を含むプロセスによって得られる、請求項4に記載の方法。

【請求項6】

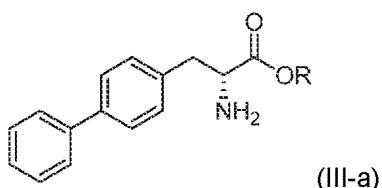
式(III)の前記得られた化合物、またはその塩

【化9】



好ましくは、式(III-a)の化合物、またはその塩

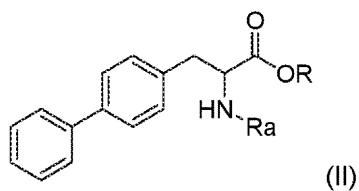
【化10】



(両方の式中、Rが、水素またはカルボキシル保護基である)が、

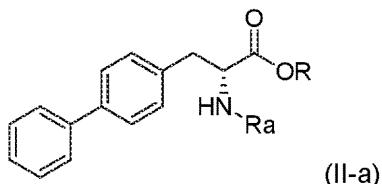
窒素保護基R'aの導入を含むプロセスによって、式(II)の化合物、またはその塩

【化11】



好ましくは、式（II-a）の化合物、またはその塩

【化12】

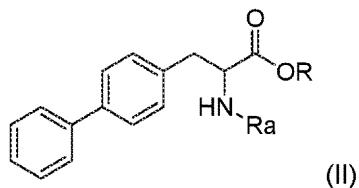


(両方の式中、Rが、水素またはカルボキシル保護基であり、Raが窒素保護基である)に転化される、請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項7】

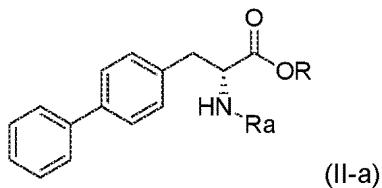
式（II）の前記得られた化合物、またはその塩

【化13】



好ましくは、式（II-a）の化合物、またはその塩

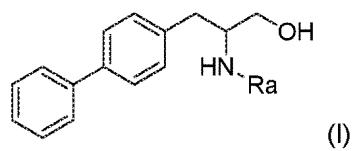
【化14】



(両方の式中、Rが、水素またはカルボキシル保護基であり、Raが窒素保護基である)が、

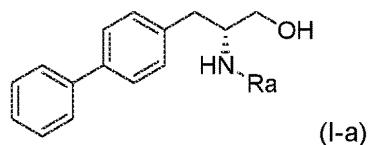
還元剤の存在下での、式（II）の前記化合物の還元を含むプロセスによって、式（I）の化合物、またはその塩

【化15】



好ましくは、式（I-a）の化合物、またはその塩

【化16】

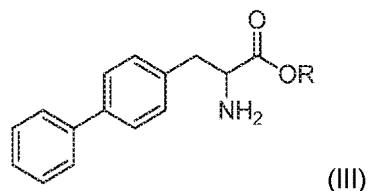


(両方の式中、Raが窒素保護基である)に転化される、請求項6に記載の方法。

【請求項8】

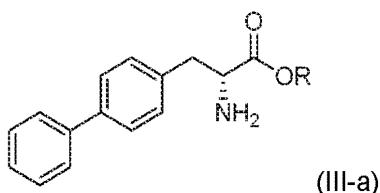
式(I-II)の前記得られた化合物、またはその塩

【化17】



好ましくは、式(I-II-a)の化合物、またはその塩

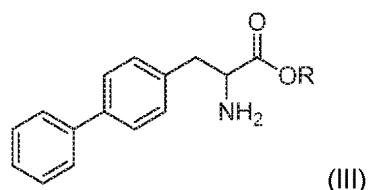
【化18】



(両方の式中、Rが水素である)が、

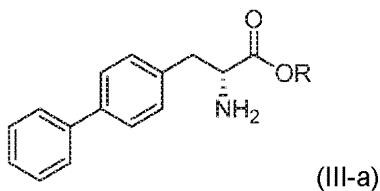
アルコールR-OH(ここで、Rが、C₁～C₇-アルキル、C₆～C₁₀-アリールまたはC₆～C₁₀-アリール-C₁～C₇-アルキルである)との反応を含むプロセスによって、最初に、式(I-II)の化合物、またはその塩

【化19】



好ましくは、式(I-II-a)の化合物、またはその塩

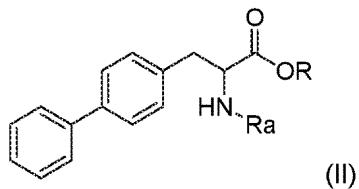
【化20】



(両方の式中、Rが、C₁～C₇-アルキル、C₆～C₁₀-アリールまたはC₆～C₁₀-アリール-C₁～C₇-アルキルである)に転化され、

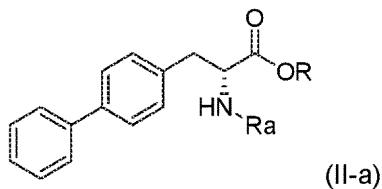
次に、それが、続いて、窒素保護基 R_a の導入を含むプロセスによって、式(II)の化合物、またはその塩

【化 2 1】



好ましくは、式(II-a)の化合物、またはその塩

【化 2 2】

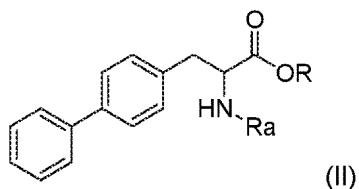


(両方の式中、Rが、C₁～C₇-アルキル、C₆～C₁₀-アリールまたはC₆～C₁₀-アリール-C₁～C₇-アルキルであり、R_aが窒素保護基である)に転化される、請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

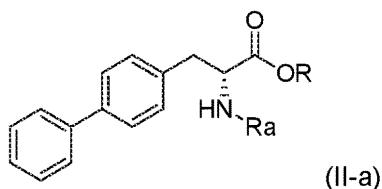
式(II)の前記得られた化合物、またはその塩

【化 2 3】



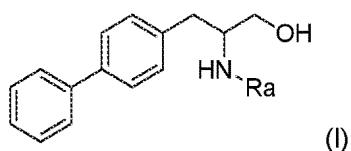
好ましくは、式(II-a)の化合物、またはその塩

【化 2 4】



(両方の式中、Rが、C₁～C₇-アルキル、C₆～C₁₀-アリールまたはC₆～C₁₀-アリール-C₁～C₇-アルキルであり、R_aが窒素保護基である)が、還元剤の存在下での、式(II)の前記化合物の還元を含むプロセスによって、式(I)の化合物、またはその塩

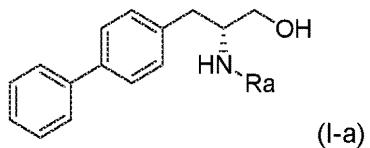
【化25】



(I)

好ましくは、式（I-a）の化合物、またはその塩

【化26】



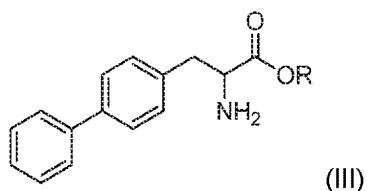
(I-a)

（両方の式中、R_aが窒素保護基である）に転化される、請求項8に記載の方法。

【請求項10】

式（III）の前記得られた化合物、またはその塩

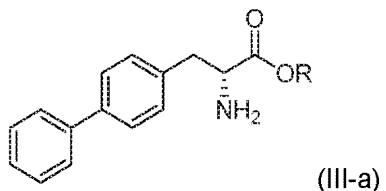
【化27】



(III)

好ましくは、式（III-a）の化合物、またはその塩

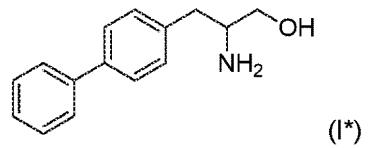
【化28】



(III-a)

（両方の式中、Rが、水素またはカルボキシル保護基である）が、還元剤の存在下での、式（III）の前記化合物の還元を含むプロセスによって、式（I^{*}）

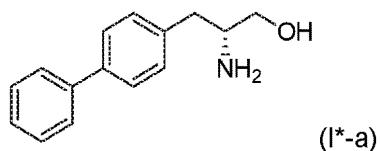
【化29】



(I*)

の化合物、またはその塩、好ましくは、式（I^{*}-a）

【化30】

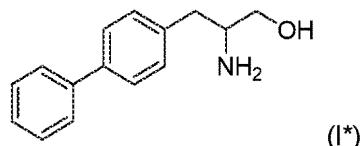


の化合物、またはその塩に転化される、請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項11】

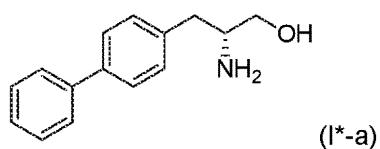
式(I^{*})

【化31】



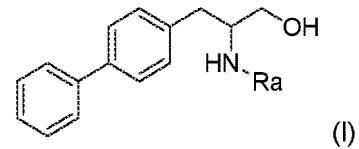
の前記得られた化合物、またはその塩、好ましくは、式(I^{*}-a)

【化32】



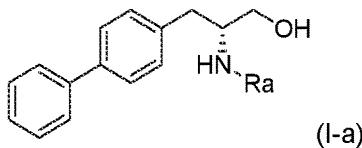
の前記化合物、またはその塩が、窒素保護基R_aの導入を含むプロセスによって、式(I)の化合物、またはその塩

【化33】



好ましくは、式(I-a)の化合物、またはその塩

【化34】

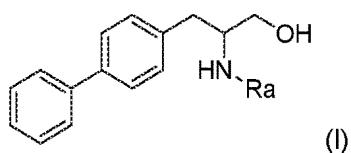


(両方の式中、R_aが窒素保護基である)に転化される、請求項10に記載の方法。

【請求項12】

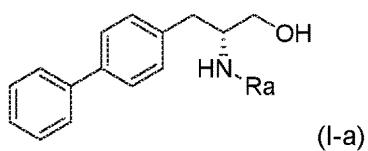
式(I)の前記得られた化合物、またはその塩、

【化35】



好ましくは、式(I-a)の化合物、またはその塩

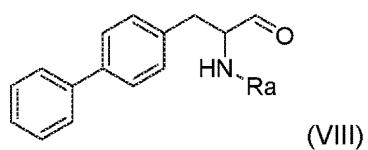
【化36】



(両方の式中、Raが窒素保護基である)が、

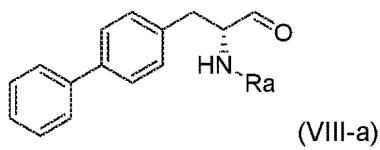
TEMPO媒介酸化反応またはデス・マーチン・ペルヨージナンによる酸化を含むプロセスによって反応されて、式(VIII)の化合物、またはその塩、

【化37】



好ましくは、式(VIII-a)の化合物、またはその塩

【化38】

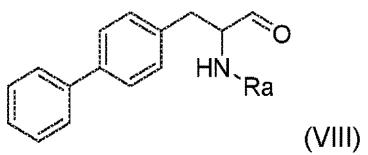


(両方の式中、Raが、水素または窒素保護基である)が得られる、請求項7、9または11に記載の方法。

【請求項13】

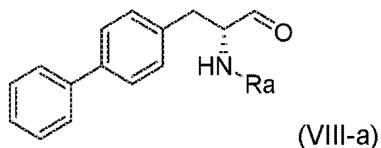
式(VIII)

【化39】



の前記得られた化合物、またはその塩、好ましくは、式(VIII-a)

【化40】



の化合物、またはその塩が、さらに反応されて、N-(3-カルボキシル-1-オキソプロピル)-(4S)-(p-フェニルフェニルメチル)-4-アミノ-(2R)-メチルブタン酸エチルエステル、またはその塩が調製される、請求項12に記載の方法。

【請求項14】

R_aは各式中において窒素保護基であり、それが存在する場合、水素、またはC₁~C₆-アルキル(非置換であるか、またはトリ-C₁~C₆-アルキルシリルC₁~C₇-アルコキシ、C₆~C₁₀-アリール、または複素環式基(5~14個の環原子、およびN、O、S、S(O)またはS(O)₂から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する、単環式、二環式または三環式環系である)で一置換、二置換または三置換され、ここで、前記アリール環または前記複素環式基は、非置換であるか、またはC₁~C₇-アルキル、ヒドロキシル、C₁~C₇-アルコキシ、C₂~C₈-アルカノイル-オキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、およびCF₃からなる群から選択される1つ、2つまたは3つの残基で置換される);

C₆~C₁₀-アリール-C₁~C₂-アルコキシカルボニル; C₁~C₁₀-アルケニルオキシカルボニル; C₁~C₆-アルキルカルボニル; C₆~C₁₀-アリールカルボニル; C₁~C₆-アルコキシカルボニル; C₆~C₁₀-アリール-C₁~C₆-アルコキシカルボニル; アリル; シンナミル; スルホニル; スルフェニル; スクシンイミジル、およびシリル(ここで、各シリル基が、SiR₁R₂R₃R₄基であり、ここで、R₁~R₄およびR₁~R₃が、互いに独立して、C₁~C₇-アルキル、C₆~C₁₀-アリールまたはフェニル-C₁~C₄-アルキルである)

から選択される、請求項1~11のいずれか一項に記載の方法。

【請求項15】

窒素保護基としてのR_aは、C₁~C₇-アルコキシカルボニル、好ましくは、tert-ブトキシカルボニルである、請求項13に記載の方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0209

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0209】

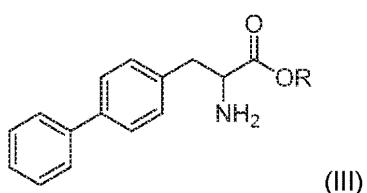
分析データについては、上記の化合物5からの化合物6の調製を参照されたい。

本発明は、以下の態様を含む。

[1]

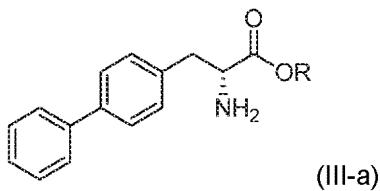
式(III)の化合物、またはその塩、

【化97】



好ましくは、式(III-a)の化合物、またはその塩

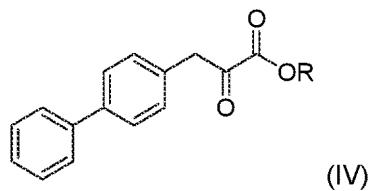
【化98】



(両方の式中、Rが、水素またはカルボキシル保護基である)を調製するための方法であつて、

式(IV)

【化99】



(式中、Rが、水素またはカルボキシル保護基である)の化合物、またはその塩を、アミンドナーの存在下で、(R)-選択的-トランスアミナーゼと接触させることによつて、式(III)の前記化合物に転化することを含み、式(IV)の前記化合物から式(III)の前記化合物への、好ましくは、式(III-a)の前記化合物への転化率が、50%超である方法。

[2]

前記アミンドナーが、アキラルC₁～C₇-アルキルアミン、アキラルC₃～C₈-シクロアルキルアミン、アキラルC₆～C₁₀-アリール-C₁～C₇-アルキルアミン、アキラルC₁～C₇-アルキルジアミン、アキラルアミノ-C₁～C₇-アルカン酸、およびアキラルC₆～C₁₀-アリール-ジ(C₁～C₇-アルキルアミン)からなる群から選択されるアキラルアミンドナーである、[1]に記載の方法。

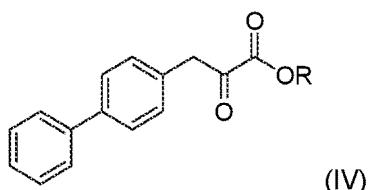
[3]

前記アキラルアミンドナーが、イソプロピルアミン(2-アミノプロパン)である、[2]に記載の方法。

[4]

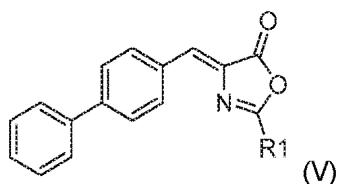
式(IV)

【化100】



(式中、Rが、水素またはカルボキシル保護基である)の前記化合物、またはその塩が、式(IV)(式中、Rが水素である)の化合物を得るための、酸性または塩基性条件下での、式(V)

【化101】

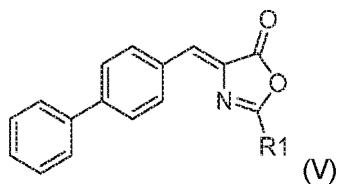


(式中、R1が、C₁～C₇-アルキル、C₆～C₁₀-アリールまたはC₆～C₁₀-アリール-C₁～C₇-アルキルである)の化合物の加水分解、および任意選択的に、カルボキシル保護基Rの導入を含むプロセスによって得られる、[1]～[3]のいずれかに記載の方法。

[5]

式(V)

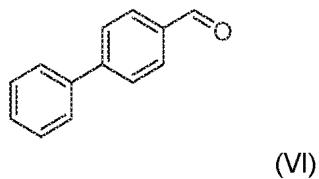
【化102】



(式中、R1が、C₁～C₇-アルキル、C₆～C₁₀-アリールまたはC₆～C₁₀-アリール-C₁～C₇-アルキルである)の前記化合物が、

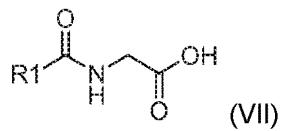
式(VI)

【化103】



の前記化合物と、式(VII)

【化104】

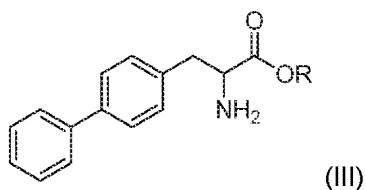


(式中、R1が、C₁～C₇-アルキル、C₆～C₁₀-アリールまたはC₆～C₁₀-アリール-C₁～C₇-アルキルである)の化合物、またはその塩との反応を含むプロセスによって得られる、[6]に記載の方法。

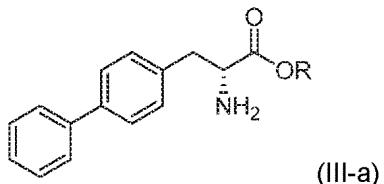
[6]

式(III)の前記得られた化合物、またはその塩

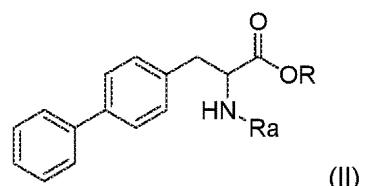
【化105】

好ましくは、式（III-a）の化合物、またはその塩

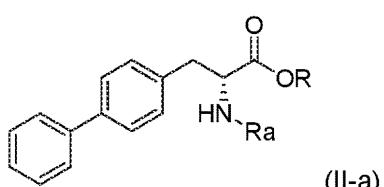
【化106】

(両方の式中、Rが、水素またはカルボキシル保護基である)が、窒素保護基Raの導入を含むプロセスによって、式（II）の化合物、またはその塩

【化107】

好ましくは、式（II-a）の化合物、またはその塩

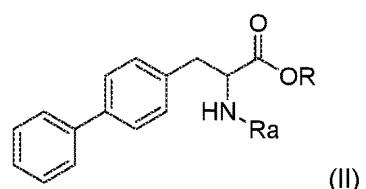
【化108】

(両方の式中、Rが、水素またはカルボキシル保護基であり、Raが窒素保護基である)
に転化される、[1]～[5]のいずれかに記載の方法。

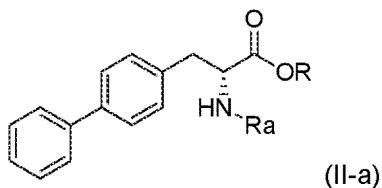
[7]

式（II）の前記得られた化合物、またはその塩

【化109】

好ましくは、式（II-a）の化合物、またはその塩

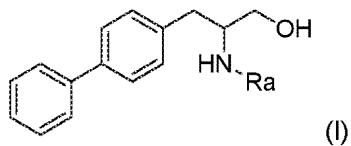
【化110】



(両方の式中、Rが、水素またはカルボキシル保護基であり、R_aが窒素保護基である)が、

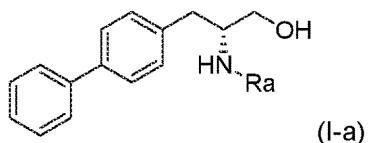
還元剤の存在下での、式(I-I)の前記化合物の還元を含むプロセスによって、式(I)の化合物、またはその塩

【化111】



好ましくは、式(I-a)の化合物、またはその塩

【化112】

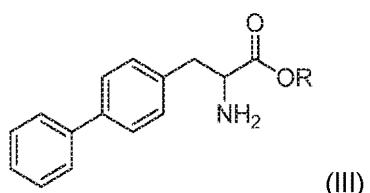


(両方の式中、R_aが窒素保護基である)に転化される、[6]に記載の方法。

[8]

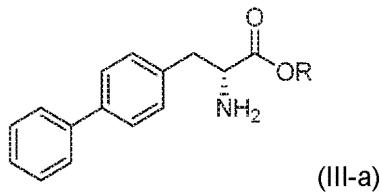
式(I-II)の前記得られた化合物、またはその塩

【化113】



好ましくは、式(I-II-a)の化合物、またはその塩

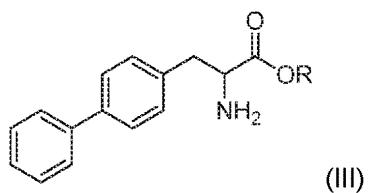
【化114】



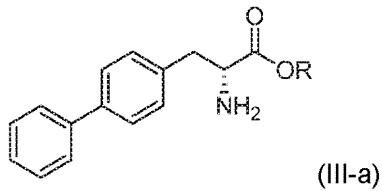
(両方の式中、Rが水素である)が、

アルコールR-OH(ここで、Rが、C₁~C₇-アルキル、C₆~C₁₀-アリールまたはC₆~C₁₀-アリール-C₁~C₇-アルキルである)との反応を含むプロセスに

よって、最初に、式(III)の化合物、またはその塩
【化115】



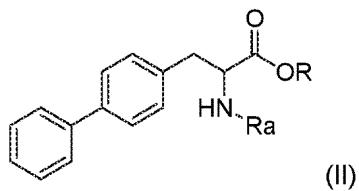
好ましくは、式(III-a)の化合物、またはその塩
【化116】



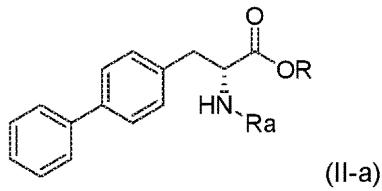
(両方の式中、Rが、C₁～C₇-アルキル、C₆～C₁₀-アリールまたはC₆～C₁₀-アリール-C₁～C₇-アルキルである)に転化され、

次に、それが、続いて、窒素保護基Raの導入を含むプロセスによって、式(II)の化合物、またはその塩

【化117】



好ましくは、式(II-a)の化合物、またはその塩
【化118】

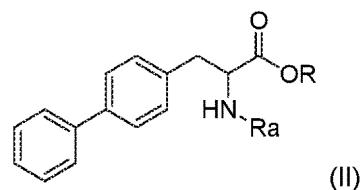


(両方の式中、Rが、C₁～C₇-アルキル、C₆～C₁₀-アリールまたはC₆～C₁₀-アリール-C₁～C₇-アルキルであり、Raが窒素保護基である)に転化される、
[1]～[5]のいずれかに記載の方法。

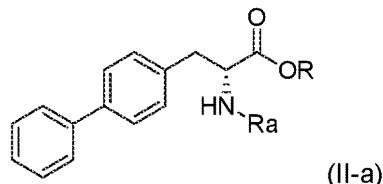
[9]

式(II)の前記得られた化合物、またはその塩

【化119】

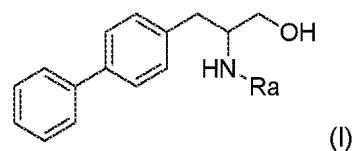
好ましくは、式（II-a）の化合物、またはその塩

【化120】

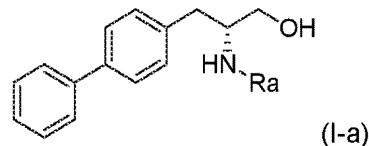


(両方の式中、Rが、C₁～C₇-アルキル、C₆～C₁₀-アリールまたはC₆～C₁₀-アリール-C₁～C₇-アルキルであり、Raが窒素保護基である)が、還元剤の存在下での、式（II）の前記化合物の還元を含むプロセスによって、式（I）の化合物、またはその塩

【化121】

好ましくは、式（I-a）の化合物、またはその塩

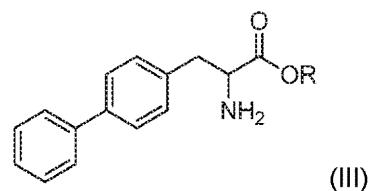
【化122】

(両方の式中、Raが窒素保護基である)に転化される、[8]に記載の方法。

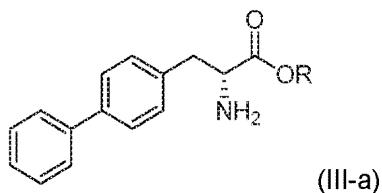
[10]

式（III）の前記得られた化合物、またはその塩

【化123】

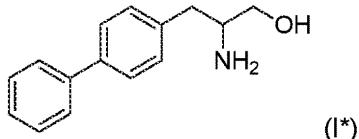
好ましくは、式（III-a）の化合物、またはその塩

【化124】

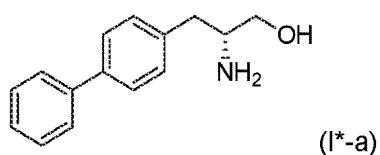


(両方の式中、Rが、水素またはカルボキシル保護基である)が、還元剤の存在下での、式(I-II)の前記化合物の還元を含むプロセスによって、式(I^{*})

【化125】

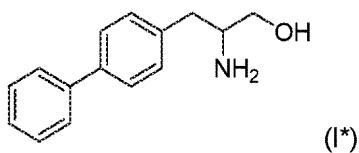
の化合物、またはその塩、好ましくは、式(I^{*}-a)

【化126】

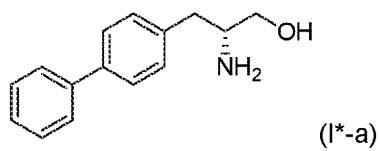
の化合物、またはその塩に転化される、[1]～[5]のいずれかに記載の方法。

[11]
式(I^{*})

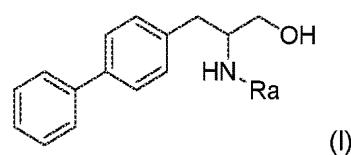
【化127】

の前記得られた化合物、またはその塩、好ましくは、式(I^{*}-a)

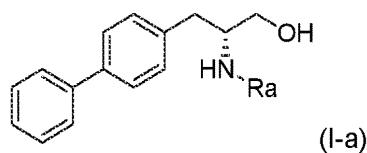
【化128】

の前記化合物、またはその塩が、窒素保護基の導入を含むプロセスによって、式(I)の化合物、またはその塩

【化129】

好ましくは、式（I-a）の化合物、またはその塩

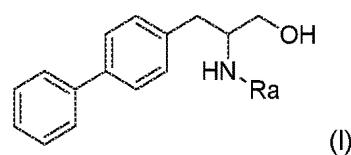
【化130】

(両方の式中、Raが窒素保護基である)に転化される、[10]に記載の方法。

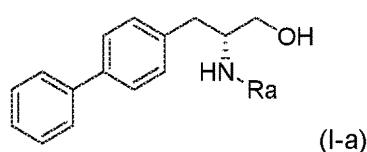
[12]

式（I）の前記得られた化合物、またはその塩、

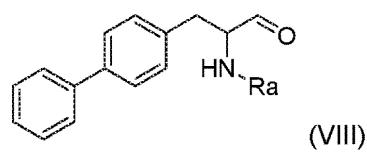
【化131】

好ましくは、式（I-a）の化合物、またはその塩

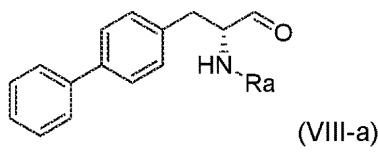
【化132】

(両方の式中、Raが窒素保護基である)が、TEMPO媒介酸化反応またはデス・マーチン・ペルヨージナンによる酸化を含むプロセスによって反応されて、式（VIII）の化合物、またはその塩、

【化133】

好ましくは、式（VIII-a）の化合物、またはその塩

【化134】

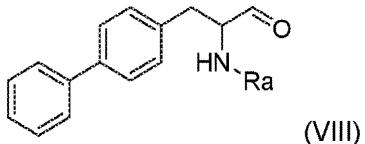


(両方の式中、Raが、水素または窒素保護基である)が得られる、[7]、[9]または[11]に記載の方法。

[13]

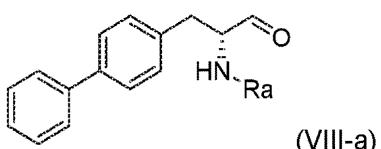
式(VIII)

【化135】



の前記得られた化合物、またはその塩、好ましくは、式(VIII-a)

【化136】



の化合物、またはその塩が、さらに反応されて、N-(3-カルボキシリル-1-オキソプロピル)-(4S)-(p-フェニルフェニルメチル)-4-アミノ-(2R)-メチルブタン酸エチルエステル、またはその塩が調製される、[12]に記載の方法。

[14]

Raは各式中において窒素保護基であり、それが存在する場合、水素、またはC₁~C₆-アルキル(非置換であるか、またはトリ-C₁~C₆-アルキルシリルC₁~C₇-アルコキシ、C₆~C₁₀-アリール、または複素環式基(5~14個の環原子、およびN、O、S、S(O)またはS(O)₂から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する、単環式、二環式または三環式環系である)で一置換、二置換または三置換され、ここで、前記アリール環または前記複素環式基は、非置換であるか、またはC₁~C₇-アルキル、ヒドロキシリル、C₁~C₇-アルコキシ、C₂~C₈-アルカノイル-オキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、およびCF₃からなる群から選択される1つ、2つまたは3つの残基で置換される);

C₆~C₁₀-アリール-C₁~C₂-アルコキシリカルボニル; C₁~C₁₀-アルケニルオキシリカルボニル; C₁~C₆-アルキルカルボニル; C₆~C₁₀-アリールカルボニル; C₁~C₆-アルコキシリカルボニル; C₆~C₁₀-アリール-C₁~C₆-アルコキシリカルボニル; アリル; シンナミル; スルホニル; スルフェニル; スクシンイミジル、およびシリル(ここで、各シリル基が、SiR₁R₂R₃R₄基であり、ここで、R₁~R₄およびR₁~R₃が、互いに独立して、C₁~C₇-アルキル、C₆~C₁₀-アリールまたはフェニル-C₁~C₄-アルキルである)

から選択される、[1]~[11]のいずれかに記載の方法。

[15]

窒素保護基としてのRaは、C₁~C₇-アルコキシリカルボニル、好ましくは、tert-ブトキシリカルボニルである、[13]に記載の方法。